

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-319234

(43)Date of publication of application : 03.12.1996

(51)Int.Cl. A61K 31/19
A61K 31/19
A61K 9/70
A61K 9/70
A61K 9/70
A61K 9/70
A61K 9/70
A61K 47/06
A61K 47/12
A61K 47/30
A61K 47/44

(21)Application number : 07-124605

(71)Applicant : YUUTOKU YAKUHI KOGYO KK

(22)Date of filing : 24.05.1995

(72)Inventor : FUKAE HIROYUKI
IKEDA YUTAKA
UCHIDA SHINJI
MORI YUTAKA

(54) PERCUTANEOUS ABSORPTION TYPE ANTIINFLAMMATORY AND ANALGESIC PLASTER**(57)Abstract:**

PURPOSE: To prepare a transdermal absorption type antiinflammatory analgesic plaster excellent in percutaneous absorption, reduced in physical irritation such as cuticle dissection and hair-tearing, shows systemic effect and no adverse action found in oral preparation.

CONSTITUTION: This plaster is obtained by heating and melting each component of a sticky adhesive comprising 20-60wt.% of a softener (liquid paraffin), 1-25wt.% of a tackifier (rosin), 10-50wt.% of a rubber component (styrene-isoprene-styrene block-copolymer), mixing flurbiprofen, casting on a substrate, laminating with a liner and cutting into a desired form. Flurbiprofen is an acidic non-steroidal antiinflammatory agent having a strong antiinflammatory analgesic effect and contained 40mg per sheet (136cm², 12g). The plaster can manifest very effective antiinflammatory analgesic action even in the inflammation to which the topical application is difficult.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 30.03.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-319234

(43) 公開日 平成8年(1996)12月3日

(51) Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/19	A A H		A 6 1 K 31/19	A A H
	A B E			A B E
9/70	3 4 1		9/70	3 4 1
	3 5 1			3 5 1
	3 6 2			3 6 2

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-124605

(22) 出願日 平成7年(1995)5月24日

(71) 出願人 390000929

祐徳薬品工業株式会社

佐賀県鹿島市大字納富分2596番地1

(72) 発明者 深江 弘之

佐賀県西松浦郡有田町白川1710

(72) 発明者 池田 豊

佐賀県鹿島市大字納富分3964-1

(72) 発明者 内田 真嗣

長崎県長崎市三原町33-11

(72) 発明者 森 豊

佐賀県鹿島市古枝甲956-2 サン・コー
ポラス古枝1-401号

(74) 代理人 弁理士 佐田 守雄 (外1名)

(54) 【発明の名称】 経皮吸収型消炎鎮痛貼付剤

(57) 【要約】

【目的】 局所作用しか期待できなかった非ステロイド系鎮痛消炎薬剤の貼付剤において、経皮吸収性に優れ、角質剥離及び毛むしり等の物理的刺激が少なく、しかも全身作用を示し、経口剤にみられる副作用のない優れた経皮吸収型消炎鎮痛貼付剤を提供する。

【構成】 軟化剤20～60重量%、粘着付与樹脂1～25重量%及びゴム成分10～50重量%からなる粘着剤に、フルビプロフェンを含有した薬剤含有層を支持体に積層してなることを特徴とする経皮吸収型消炎鎮痛貼付剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 軟化剤20～60重量%、粘着付与樹脂1～25重量%及びゴム成分10～50重量%からなる粘着剤に、フルルビプロフェンを含有した薬剤含有層を支持体に積層してなることを特徴とする経皮吸収型消炎鎮痛貼付剤。

【請求項2】 軟化剤がパラフィン系油、高級脂肪酸、ポリブテン、液状ポリイソブチレン、植物油から選ばれる少なくとも1種からなる請求項1記載の経皮吸収型消炎鎮痛貼付剤。

【請求項3】 粘着付与樹脂がロジン、石油系樹脂、クマロンインデン樹脂、ポリテルペン樹脂、ポリスチレン樹脂より選ばれる少なくとも1種からなる請求項1記載の経皮吸収型消炎鎮痛貼付剤。

【請求項4】 ゴム成分がA-B-A型テブレック共重合体、天然ゴム、イソプレンゴムから選ばれる少なくとも1種からなる請求項1記載の経皮吸収型消炎鎮痛貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、消炎鎮痛剤として整形外科領域で汎用されているフルルビプロフェンを有効成分とする経皮吸収型消炎鎮痛貼付剤に関するものである。より詳細には、経皮吸収性に優れ全身作用を有する消炎鎮痛貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】近時、非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）は経口或いは注射剤等の投与方法で使用され、優れた消炎鎮痛作用を有するものである。そして、これらの薬物を炎症の発生している局所に当接し、皮膚より直接薬物を該箇所に到達せしめる経皮投与型製剤が開発され、既に何種かは上市されている。

【0003】このように局所に直接適用する経皮投与製剤は、経口剤等で起こる胃腸障害等の副作用を回避することができるのみならず、経皮投与された薬物は肝臓を経由しないで皮膚より吸収されるから、肝臓による分解を受けずに体内に吸収されるので薬効の大幅な減少は生じない。また、薬物の経皮吸収性をコントロールすることで、長時間にわたり一定の薬物血中濃度の維持が可能であり、経口投与のような薬物の短時間、大量吸収により起こる副作用の軽減が可能となる。また、もし障害が発生した場合でも、製剤を除去することにより薬物の供給を直ちに中止することが可能である等の種々の長所がある。

【0004】このように、局所適用を目的とした経皮投与製剤は経口剤にない利点を有するが、患部が組織の深部にある場合や、広範囲にわたる場合、あるいは患部周辺皮膚が損傷して製剤の適用が困難な場合等は薬効成分を皮膚より直接患部に到達させることは困難であった。従って、現在使用され開発されている経皮吸収型製剤

は、薬物の経皮吸収量が比較的小さく筋肉痛などの浅在性の疾患には有効であるが、慢性関節リウマチ等一般に患部が深部でしかも広範囲に炎症がわたる場合には治療効果を発揮しないので、前述した副作用の危険性のある経口剤を使用せざるをえない実情である。そして、本発明の有効成分であるフルルビプロフェンの貼付剤としては、親油性基剤を使用した水系パップ剤として特開平4-173731号公報、特開平6-247847号公報が開示されている。また、ゴム系の粘着基剤を用いた貼付剤として、特開昭63-227524号公報が開示されている。しかし、これらの貼付剤も上記のように局所患部を対象とするもので、局所に貼付することによって、全身的に消炎鎮痛作用を奏するものではない。また、皮膚刺激性の面からも決して満足できるものではなかった。よって、経皮吸収型消炎鎮痛貼付剤でその薬物の効力が全身的な製剤が開発されればその価値は極めて大きく、現在最も要望されているところである。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】そこで、上記課題を解決するに当たり、皮膚吸収により薬物を全身的に作用させるには、薬物の吸収の大きな障害となる皮膚の角質層を通過させることが第一条件である。薬物自体の皮膚透過性が低い場合は特にこの条件を克服するために、経皮吸収促進剤を使用する技術が必要である。しかし、これらの経皮吸収促進剤は皮膚刺激性を引き起こす原因にもなり、その使用には充分な注意が必要である。また、投与後一定の時間薬物を供給するためには、その間製剤が皮膚より脱落しないようにする必要があると同時に、皮膚への刺激性を充分考慮した粘着剤の選択が不可欠である。

【0006】

【課題を解決するための手段】そこで、本発明者らは、経皮吸収型消炎鎮痛製剤に関し鋭意研究の結果、粘着剤をゴム成分に軟化剤及び粘着付与樹脂の配合を特定することによって、この構成の粘着剤に薬物としてフルルビプロフェンを含有させることにより、角質剥離及び毛むしり等の物理的刺激が少なく、今まで局所しか薬効が期待できなかったNSAIDの貼付剤において、経皮吸収に優れ全身作用を発現する意外の知見を得た。この知見により全身作用を示すにもかかわらず、経口剤にみられる様な副作用がない優れた経皮吸収型消炎鎮痛貼付剤を得るに至った。

【0007】本発明は、軟化剤20～60重量%、粘着付与樹脂1～25重量%及びゴム成分10～50重量%からなる粘着剤に、フルルビプロフェンを含有した薬剤含有層を支持体に積層してなることを特徴とする経皮吸収型消炎鎮痛貼付剤である。

【0008】本発明に使用するフルルビプロフェンは、2-（2-フルオロ-4-ビフェニル）プロピオン酸であり、強力な抗炎症及び鎮痛作用を有する酸性非ステ

ロイド性抗炎症剤で、経口投与剤、パップ剤として既に広く使用されている物質である。そして、その含有量は経口剤としては、1錠当たり40mg、パップ剤としては、1枚(136cm², 12g)中40mgが使用されている。本発明においても、1枚当たり40mg程度の含有量である。

【0009】本発明に用いるゴム成分は本発明の貼付剤の粘着基剤として作用するものであり、天然ゴム、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(SIS)、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体(SBS)等のA-B-A型テレブロック共重合体、イソプレンゴム等の合成ゴムが単独又は混合して使用される。その配合量は10~50重量%である。10重量%より少ないと凝集力がなくなり、貼付時に糊残りが生じ、50重量%を越えろと固くなり過ぎて接着不良を生ずる。

【0010】粘着付与樹脂は、粘着基剤と組合せることにより始めて粘着性を生み出す樹脂であり、ロジン、石油系樹脂、クマロンインデン樹脂、ポリテルペン樹脂、脂環族飽和炭化水素樹脂、エステルガム等が好ましい。その配合量は1~25重量%である。1重量%より少ないと接着力がなくなり剥がれ易くなり、25重量%を越えろと接着力が強過ぎて剥離時に痛みが生じ、角膜層の剥離が起こり刺激の原因となる。

【0011】軟化剤は、粘着基剤を溶解軟化させるもので、これを配合することにより、皮膚への追従性をもつ柔軟な物性を発揮する。この軟化剤としては、パラフィン系油、高級脂肪酸、ポリブテン、液状ポリイソブチレン、植物油等が好ましい。その配合量は20~60重量%である。20重量%より少ないと皮膚への追従性がなくなり、60重量%を越えろと柔らかくなり過ぎ、粘着力がなくなり貼付時に糊残りが生じる。更に、軟化剤のうちでは流動パラフィンが最も好ましく、40~50重量%の使用に当たっては、フルルビプロフェンの経皮吸収性及び製剤の皮膚刺激性の面から特に優れた結果を得ることができる。

【0012】本発明に使用する支持体は、柔軟性があり皮膚に貼付したときに違和感がないものであれば特に限定されない。例えば、ポリオレフィン、ポリエステル、ポリウレタン、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニリデン、ポリアミド等のフィルム又はシート、ゴム及び/又は合成樹脂性発泡シート、フィルム、不織布、綿布、紙等が挙げられる。通気性の面から不織布が好ましい。

【0013】なお、本発明の貼付剤には必要に応じ一般の貼付剤に使用される充填剤、ブチルヒドロキシトルエン等の老化防止剤、酸化防止剤、ハッカ油等の香料等を添加することができる。

【0014】本発明の経皮吸収型消炎鎮痛貼付剤の製造方法について説明する。ゴム成分、軟化剤、粘着付与剤よりなる粘着剤の各成分を加熱熔融した後、フルルビプロフェンを加え、支持体に展延し、ライナーで覆い、所

望の形状に切断し製品とするか、または、一旦、剥離処理の施されたフィルムに上記フルルビプロフェンを含有した粘着剤を展延後、適当な支持体に転写圧着し製品とする。また、ヘキサン、ヘプタン、酢酸エチル、トルエン等の溶媒に粘着剤成分とフルルビプロフェンを溶解分散し、上記の支持体に展延乾燥後、ライナーで覆い、所望の形状に切断し製品とするか、または、一旦、剥離処理の施されたフィルムに上記フルルビプロフェンを含有した粘着剤を展延、乾燥後、適当な支持体に転写圧着し製品とする。

【0015】

【作用】本発明の経皮吸収型消炎鎮痛貼付剤は、皮膚刺激性が少なく、貼付した局所は勿論、経口に投与した場合と同様に全身に消炎鎮痛効果が得られ、経口投与において発生する副作用を回避することができる。従って、局所投与が困難な疾患においても安全かつ的確に使用することができる。

【0016】以下に実施例を挙げ本発明をさらに具体的に説明する。

【0017】

【実施例1】表1に示す配合量に従い、天然ゴムをトルエンに溶かし、これにポリブテン、流動パラフィン、フルルビプロフェン及びハッカ油、アルコンP80(脂環族飽和炭化水素樹脂、荒川化学工業(株)製)、ブチルヒドロキシトルエンを加え、混合溶解した。次いで、剥離紙上に展延した後乾燥し、かくして得られた膏体面上に支持体を圧着、転写して本発明の貼付剤を調製した。

【0018】

【実施例2】表1に示す配合量に従い、天然ゴム、SIS、流動パラフィン、アルコンP80、フルルビプロフェン、ハッカ油及びブチルヒドロキシトルエンを用い、実施例1と同様の操作で本発明の貼付剤を調製した。

【0019】

【実施例3】表1に示す配合量に従い、天然ゴム、SIS、ブチルゴム、流動パラフィン、アルコンP80、フルルビプロフェン及びブチルヒドロキシトルエンを用い、実施例1と同様の操作で本発明の貼付剤を調製した。

【0020】

【実施例4】表1に示す配合量に従い、天然ゴム、SIS、流動パラフィン、エステルガムH、フルルビプロフェン、ハッカ油及びブチルヒドロキシトルエンを用い、実施例1と同様の操作で本発明の貼付剤を調製した。

【0021】

【実施例5】表1に示す配合量に従い、SIS、流動パラフィン、ポリイソブチレン、エステルガムH、フルルビプロフェン及びブチルヒドロキシトルエンを用い、実施例1と同様の操作で本発明の貼付剤を調製した。

【0022】

【表1】

実施例の配合

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5
天然ゴム	40	20	35	12	
S I S		20	5	20	25
流動パラフィン	21.7	49.5	42	49.5	42
ポリイソブチレン					15
ポリブテン	15				
ブチルゴム			10		
アルコンP80	20	5	5		
エステルガムH				15	15
ブチルヒドロキシトルエン	1	2	1	1	1
フルルビプロフェン	1.5	3	2	2	2
ハッカ油	0.8	0.5		0.5	

(各数値は重量部を表す)

【0023】

【比較例1】表2に示す配合量に従い、天然ゴム、S I S、流動パラフィン、ポリブテン、エステルガムH、フルルビプロフェン、ハッカ油及びブチルヒドロキシトルエンを用い、実施例1と同様の操作で貼付剤を調製した。

* 【0024】

【比較例2】表2に示す配合量に従い、アクリル系粘着剤、フルルビプロフェン及びハッカ油を用い、実施例1と同様の操作で貼付剤を調製した。

【0025】

* 【表2】

比較例の配合

	比較例1	比較例2
天然ゴム	35	
S I S	15	
アクリル系粘着剤		96.5
流動パラフィン	10	
ポリブテン	5	
エステルガムH	31.2	
ブチルヒドロキシトルエン	1.5	
フルルビプロフェン	1.5	3
ハッカ油	0.8	0.5

(各数値は重量部を表す)

【0026】次に本発明の貼付剤の皮膚透過試験、皮膚刺激試験、並びに薬効試験を示し、本発明の貼付剤の効果の顕著性を明らかにする。

【0027】

【試験例1】本試験は皮膚透過試験である。実施例1、4及び比較例1、2の貼付剤をヘアレスマウス摘出背部皮膚を用いて透過試験を行ない、各供試貼付剤のフルル

ビプロフェンの透過性を比較した。

【0028】摘出皮膚に各供試貼付剤を貼付し、インビトロ膜透過試験器に装着し、レセプター液にpH7.4のリン酸塩緩衝液を使用し、皮膚を透過しレセプター液中へ移行してくるフルルビプロフェン量を測定した。その結果を図1に示す。図1から明らかな通り、流動パラフィン及びポリブテンからなる軟化剤がそれぞれ10重量%、

5重量%、粘着付与剤であるエステルガムHが31.2重量%である比較例1は、本発明の貼付剤よりも透過量が少なかった。また、これは流動パラフィンが少ないために皮膚への追従性が悪いことによると考えられる。粘着剤がアクリル系粘着剤である比較例2はフルルビプロフェンの透過性が他に比べ低かった。

【0029】

【試験例2】本試験は反復貼付による皮膚刺激性試験である。実施例2、4及び比較例1の貼付剤をモルモットに繰返し貼付し、皮膚刺激性を比較した。

*10 【表3】

判定基準

皮膚の状態	評点
発赤なし	0
発赤ごく弱い（ほとんど判定困難）	1
発赤明確	2
発赤中等度～強度	3
発赤きわめて強い～結痂（深達性障害）	4

【0032】

【試験例3】本試験は本発明の貼付剤のフルルビプロフェンの薬効試験である。アジュバント関節炎ラットに対し、実施例1処方1枚（140cm²）にフルルビプロフェン30mg含有する貼付剤及びフルルビプロフェン粉末を5%アラビヤゴム水溶液に懸濁した経口薬剤の経口投与におけるフルルビプロフェンの抗炎症作用を測定した。

【0033】6週齢の雄性Lewis系ラットをアジュバント起炎し、20日後より実施例1の貼付剤（3.5cm×4cm）の貼付及び経口投与を8日間行なった。実施例1の貼付剤の貼付は、右後肢に1日6時間貼付し、経口投与は1日0.75mg/kgを投与した。起炎時、投与開始時（起炎20日後）、投与3日後（起炎23日後）及び1週間後（起炎27日後）に両後肢の足浮腫容積を測定した。なお、浮腫率は、起炎前のラット足部の容積を測定し、その時の容積V₀（ml）と、起炎後の容積V₁（ml）を測定し、これらの値より、浮腫率（%）を $S = (V_1 - V_0) / V_0 \times 100$ で算出した、図3及び4の「mean±SE」は平均値（mean）であり、*印の上下に振れた範囲はその値のばらつきの程度（SE：標準誤差）を表わしている。

* p<0.05、** p<0.01 VS対照は、注目している値が、「対照」の値に対し客観的に差があるかどうかを統計学的に検定し、「有意」差があると推定される場合**

*【0030】Herley系モルモットを用い、その除毛した側腹部に各供試貼付剤を1日23時間貼付し、除去1時間後に貼付部位の皮膚を観察して刺激性を判定した。それを5日間繰返した。なお判定は表3の判定基準に従って採点し、刺激性を評価した。その結果を図2に示す。図2から明らかな通り、本発明の貼付剤は、粘着剤の粘着付与樹脂の多い比較例1に比べて刺激性が低いことを示す。

【0031】

【表3】

※（p<0.05）、「高度に有意」差があると推定される場合**（p<0.01）と夫々標記した。また、1週間後の投与後1、3、6及び8時間後に血液を採取し血中濃度を測定した。

【0034】上記試験の結果を図3、4及び図5に示す。この図より明らかな通り、本発明の貼付剤は貼付した右後肢の炎症部位のみならず、非貼付の左後肢の炎症部位に対しても強い抗炎症作用を示した。また、図5に示されるように、経口投与後のフルルビプロフェン血中濃度は本発明の貼付剤の経皮投与と比較して、立ち上がりこそ低いものの、8時間後でも高濃度を示し、本貼付剤の優れた持続性を表わした。

【0035】

【試験例4】本試験は本発明の貼付剤の胃粘膜に対する作用の試験である。ラット胃粘膜に対し、実施例1の貼付剤の貼付と経口投与における障害作用を観察した。

【0036】試験例3で、起炎8日後の投与6時間後に屠殺、胃を切開して潰瘍の発生したラットの数及びその潰瘍の大きさを測定した。その結果を表4に示す。本発明の貼付剤の胃に対する障害は経口投与に比べ有意に少なかった。

【0037】

【表4】

	潰瘍の発生率	潰瘍係数(mm)
実施例1	5/10(50%)	0.95±0.34
経口投与	8/10(80%)	5.14±2.08

【0038】

50 【発明の効果】本発明は、上述の通り、NSAIDであ

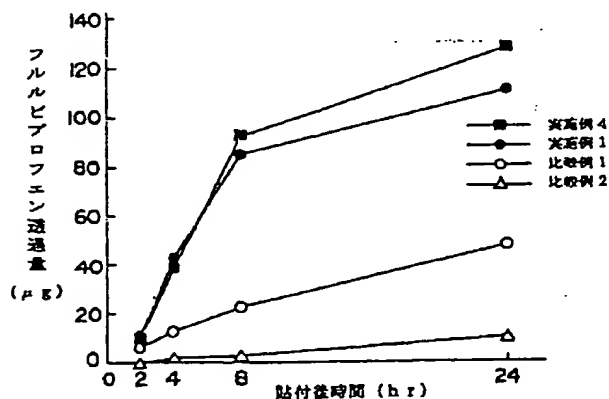
るフルルビプロフェンを含有する貼付剤において、皮膚刺激性が少なく、経口に投与した場合と同様の全身的な消炎鎮痛効果を奏し、経口投与特有の副作用を回避し、かつ局所投与が困難な炎症においても有効な消炎鎮痛作用を奏する有用な貼付剤を提供するものである。

〔図面の簡単な説明〕

【図1】ヘアレスマウス皮膚における透過試験結果を示すグラフである。

【図2】モルモットに対する皮膚刺激試験結果を示すグ

【図1】



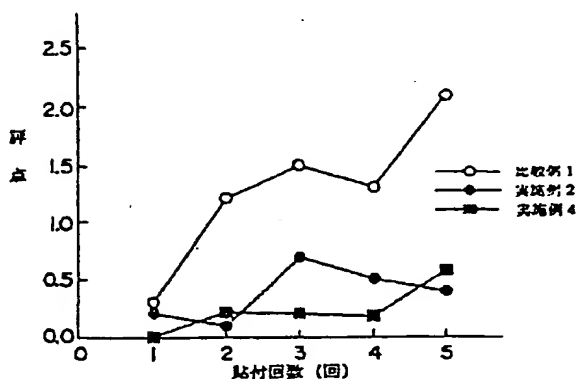
ラフである。

【図3】アジュバント関節炎ラットにおける本発明の貼付剤を貼付した右後肢の足浮腫に対する抗炎症作用を示すグラフである。

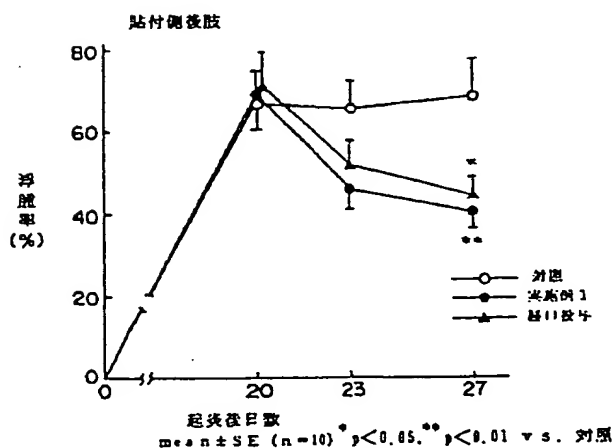
【図4】アジュバント関節炎ラットにおける本発明の貼付剤を貼付していない左後肢の足浮腫に対する抗炎症作用を示すグラフである。

【図5】経口投与後のフルルビプロフェン血中濃度と本発明の貼付剤を貼付後の血中濃度の対比グラフである。

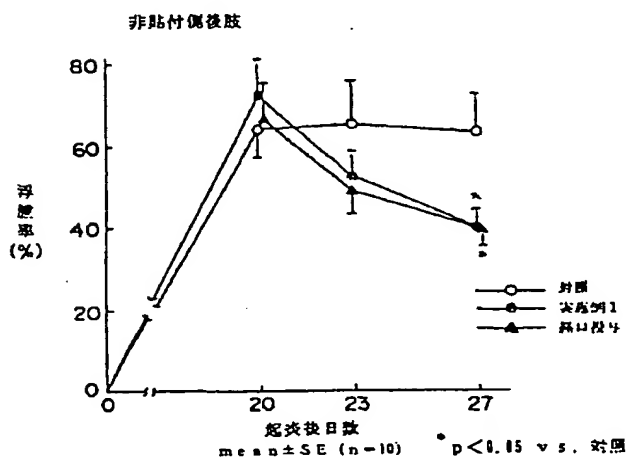
【図2】



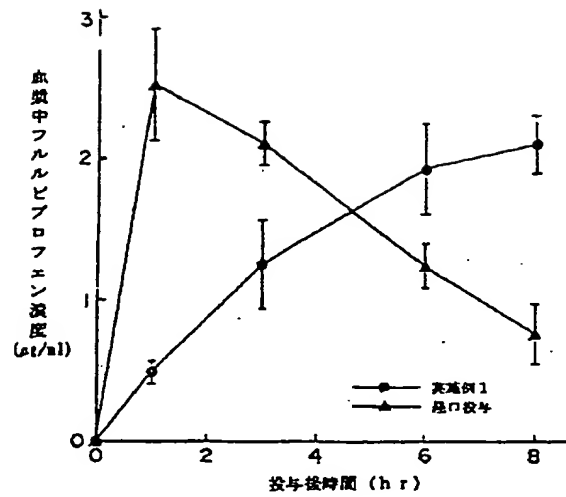
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶		識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所	
A 6 1 K	9/70	3 6 3		A 6 1 K	9/70	3 6 3
		3 6 9				3 6 9
	47/06				47/06	E
						Z
	47/12				47/12	E
						Z
	47/30				47/30	E
						Z
	47/44				47/44	E
						Z